

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

M331 M332 M333 M340 M342 M343 M344 M349 M351 M361 M371 M373 M381
M391 M411 M510 M511 M512 M520 M521 M522 M530 M531 M532 M533 M540
M541 M542 M543 M710 M903 M904 P522 P523 P616 P813 V814 9437-11301-N
00833 00992 00994 01709 59944

Ring Index Numbers: 00833; 00992; 00994; 01709; 59944
Generic Compound Numbers: 9437-11301-N

1/9/3

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2000 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

009006340 **Image available**

WPI Acc No: 1992-133640/199217

XRAM Acc No: C92-062493

New peptide(s) as HIV-1 protease and renin inhibitors - for treating
hypertension, hyperaldosteronism, AIDS and as diagnostic agents

Patent Assignee: MERCK PATENT GMBH (MERE)

Inventor: DORSCH D; RADDATZ P; SCHMITGES C J; SCHMITGES C

Number of Countries: 020 Number of Patents: 009

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
EP 481311	A	19920422	EP 91117014	A	19911005	199217 B
DE 4033062	A	19920423	DE 4033062	A	19901018	199218
AU 9185877	A	19920430	AU 9185877	A	19911015	199226
CA 2053573	A	19920419	CA 2053573	A	19911016	199228
ZA 9108294	A	19920729	ZA 918294	A	19911017	199236
PT 99262	A	19920831	PT 99262	A	19911017	199239
CS 9103164	A2	19920513	CS 913164	A	19911018	199247
JP 4316548	A	19921106	JP 91333849	A	19911018	199251
EP 481311	A3	19921119	EP 91117014	A	19911005	199342

Priority Applications (No Type Date): DE 4033062 A 19901018

Cited Patents: No-SR.Pub; EP 249096; EP 292800; EP 418696

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
EP 481311	A	G	16		

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

DE 4033062	A	15
ZA 9108294	A	41 C07K-000/00
JP 4316548	A	19 C07C-237/22
AU 9185877	A	C07D-239/26
CA 2053573	A	C07K-007/00
PT 99262	A	C07K-005/00
CS 9103164	A2	C07K-005/02

Abstract (Basic): EP 481311 A

Amino acid derivs. of formula (I) and their salts are new. X= H,
R0-O-CmH2mCO-, R9-CmH2m-OCO, R9-CmH2mCO, R9SO2, R10R11N-CmH2mCO,
R12NH-C(=NH)-NH-CmH2mCO, R10OOC-CmH2mCO, R10-O3S-CmH2mCO,
R100(CH2CH2O)rCmH2mCO or A3N+-CmH2m-CO-An-; W= O or NH; R1, R2, R7, R8
and R9= H, A, Ar, Ar-alk, Het, Het-alk, or (opt. substd. by 1 or more
A, AO and/or Hal) 3-7C cycloalkyl, 4-11C cycloalkylalkyl, 7-14C bi- or
tri-cycloalkyl or 8-18C bi- or tri-cycloalkylalkyl; R3= (H, OH), (H,
NH2) or oxo; R4, R5, R10 and R11= H or A; R10R11N can also be
pyrrolidino, piperidino, morpholino or piperazino (opt. substd.; R6=
Ar-alk or 4-11C cycloalkylalkyl; R12= H, A, Ar-alk or CN; A= 2 or 3; m

and x= 0-10; n, p and r= 0-3; Ar= phenyl (opt. substd.). Het= satd. or unsatd. 5-6 membered heterocycle with 1-4 N, O and/or S atoms, opt. fused to benzo, and/or substd. by 1 or more of A, OA, Hal, CF3, OH, NO2, OXO, NH2, NHA, NA2, etc., and/or having the N and/or S heteroatoms oxidised; Hal= F, Cl, Br or iodo; Ac= ACO, ArCO, Ar-alk-CO or ANHCO; An-- anion (which may be absent if a carboxylic gp. in the molecule is present in anionic form); alk= 1-8C alkylene; A= 1-8C alkyl; one or more NHCO gps. in (I) can be replaced by NACO.

USE/ADVANTAGE - (I) inhibit plasma renin and HIV-protease and are useful for treating and preventing renin-dependent hypertension, cardiac insufficiency and hyperaldosteronism or retroviral diseases, esp. AIDS. They are very selective with little effect on other aspartyl proteases. The pref. daily dose is 1-10 mg/kg, esp. given parenterally. (I) can also be used diagnostically, esp. at 0.1-10 mg/kg.

(0/0)

Title Terms: NEW; PEPTIDE; HIV; PROTEASE; RENIN; INHIBIT; TREAT;

HYPERTENSIVE; HYPERALDOSTERONISM; AID; DIAGNOSE; AGENT

Index Terms/Additional Words: ACQUIRED; IMMUNE; DEFICIENCY; SYNDROME

Derwent Class: B04; B05

International Patent Class (Main): C07C-237/22; C07D-239/26; C07K-005/02

International Patent Class (Additional): A61K-031/38; A61K-031/415;

A61K-037/02; A61K-037/64; A61K-037/66; C07C-271/22; C07D-213/40;

C07D-213/56; C07D-215/12; C07D-235/14; C07D-239/42; C07D-241/20;

C07D-257/04; C07D-277/40; C07D-295/15; C07D-339/06; C07D-401/12;

C07D-403/12; C07K-007/02

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B04-C01A; B04-C01B; B06-H; B07-H; B10-A08; B10-A10;

B10-A12C; B10-A13D; B10-A15; B10-A17; B10-A23; B10-A24; B10-B01; B10-B02;

B10-C02; B10-C03; B10-C04; B12-A06; B12-F01B; B12-F05A; B12-G01A;

B12-G01B3

Chemical Fragment Codes (M1):

02 C216 C316 D011 D012 D019 D021 D022 D029 D040 D049 D100 D199 D300
D399 D601 D611 D621 D622 D631 D632 D699 D700 D711 D799 E100 E111
E199 E400 E410 E470 E499 E600 E610 E699 F011 F012 F013 F014 F019
F020 F021 F029 F111 F113 F163 F199 F211 F213 F220 F299 F421 F422
F423 F431 F432 F433 F499 F511 F512 F513 F521 F522 F523 F530 F541
F542 F543 F551 F570 F599 F610 F620 F630 F653 F699 F710 F720 F730
F799 G001 G002 G003 G010 G011 G012 G013 G014 G015 G016 G017 G018
G019 G020 G021 G030 G033 G034 G035 G039 G040 G050 G051 G221 G299
G530 G543 G553 G563 G573 G599 G610 G623 G699 G740 G799 H1 H100 H101
H102 H103 H121 H122 H123 H141 H142 H143 H181 H182 H183 H201 H202
H203 H211 H212 H213 H321 H322 H323 H341 H342 H343 H401 H402 H403
H404 H405 H421 H422 H423 H424 H441 H442 H443 H444 H481 H482 H483
H484 H521 H522 H523 H541 H542 H543 H592 H594 H599 H601 H602 H603
H604 H608 H609 H621 H622 H623 H641 H642 H643 H661 H662 H663 H685
H689 H721 H722 H723 J0 J013 J014 J1 J111 J112 J113 J131 J132 J133
J171 J211 J212 J221 J231 J232 J241 J261 J271 J3 J311 J312 J321 J322
J331 J332 J341 J342 J371 J372 J373 J521 J522 J523 J581 K353 K399
K441 K442 K499 K742 K752 K799 L142 L143 L199 L250 L299 L432 L461
L499 L722 L799 M112 M119 M121 M122 M123 M124 M125 M129 M132 M135
M136 M139 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M231
M232 M233 M240 M262 M271 M272 M273 M280 M281 M282 M283 M311 M312
M313 M314 M315 M321 M322 M323 M331 M332 M333 M340 M342 M343 M344
M349 M353 M371 M373 M381 M382 M391 M392 M393 M423 M510 M511 M512
M513 M520 M521 M522 M523 M530 M531 M532 M533 M540 M541 M542 M543
M620 M630 M640 M650 M710 M903 M904 P210 P522 P526 P614 P616 P831
V814 V902 V911 V921 V924 9217-08801-N 9217-08802-N 9217-08803-N

00061 00081 00083 00088 00089 00090 00094 00096 00262 00263 00832
01058 01123 01124 01150 01151 03624

Chemical Fragment Codes (M2):

01 C216 C316 D011 D012 D019 D021 D022 D029 D040 D049 D100 D199 D300
D399 D601 D611 D621 D622 D631 D632 D699 D700 D711 D799 E100 E111
E199 E400 E410 E470 E499 E600 E610 E699 F011 F012 F013 F014 F019
F020 F021 F029 F111 F113 F163 F199 F211 F213 F220 F299 F421 F422
F423 F431 F432 F433 F499 F511 F512 F513 F521 F522 F523 F530 F541
F542 F543 F551 F570 F599 F610 F620 F630 F653 F699 F710 F720 F730
F799 G001 G002 G003 G010 G011 G012 G013 G014 G015 G016 G017 G018
G019 G020 G021 G030 G033 G034 G035 G039 G040 G050 G051 G221 G299
G530 G543 G553 G563 G573 G599 G610 G623 G699 G740 G799 H100 H101
H102 H103 H121 H122 H123 H141 H142 H143 H181 H182 H183 H201 H202
H203 H211 H212 H213 H321 H322 H323 H341 H342 H343 H401 H402 H403
H404 H405 H421 H422 H423 H424 H441 H442 H443 H444 H481 H482 H483
H484 H521 H522 H523 H541 H542 H543 H561 H581 H582 H583 H584 H592
H594 H599 H601 H602 H603 H604 H608 H609 H621 H622 H623 H641 H642
H643 H661 H662 H663 H685 H689 H721 H722 H723 J0 J012 J013 J014 J111
J112 J113 J131 J132 J133 J171 J211 J212 J221 J231 J232 J241 J261
J271 J3 J311 J312 J321 J322 J331 J332 J341 J342 J371 J372 J373 J521
J522 J523 J581 K353 K399 K431 K432 K441 K442 K499 K742 K752 K799
L110 L142 L143 L199 L250 L299 L432 L461 L499 L722 L799 M112 M119
M121 M122 M123 M124 M125 M129 M132 M135 M136 M139 M210 M211 M212
M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M231 M232 M233 M240 M262 M271
M272 M273 M280 M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M321
M322 M323 M331 M332 M333 M340 M342 M343 M344 M349 M353 M371 M373
M381 M382 M391 M392 M393 M412 M413 M414 M415 M416 M510 M511 M512
M513 M520 M521 M522 M523 M530 M531 M532 M533 M540 M541 M542 M543
M620 M630 M640 M650 M710 M903 M904 P210 P522 P526 P614 P616 P831
V814 9217-08801-N 9217-08802-N 9217-08803-N 00061 00081 00083 00088
00089 00090 00094 00096 00262 00263 00832 01058 01123 01124 01150
01151 03624

Ring Index Numbers: 00061; 00081; 00083; 00088; 00089; 00090; 00094; 00096;
00262; 00263; 00832; 01058; 01123; 01124; 01150; 01151; 03624
Generic Compound Numbers: 9217-08801-N; 9217-08802-N; 9217-08803-N

1/9/4

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2000 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

008299346

WPI Acc No: 1990-186347/199025

XRAM Acc No: C90-080787

New 2-acylamino-alkylboronic acid derivs. - useful as aspartyl- and
viral-protease inhibitors, for treating hypertension and cardiac
insufficiency, and for HIV infections

Patent Assignee: HOECHST AG (FARH)

Inventor: KLEEMANN H W; KONIG W; RUPPERT D; URBACH H; WINKLER I; KLEEMAN H;
SCHOLKENS B

Number of Countries: 022 Number of Patents: 011

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 3840452	A	19900607	DE 3840452	A	19881201	199025 B
EP 371467	A	19900606				199025
AU 8945665	A	19900607				199029
NO 8904790	A	19900625				199031



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



B8

Veröffentlichungsnummer: **0 481 311 A2**

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 91117014.0

22 Anmeldetag: 05.10.91

51 Int. Cl.⁵: C07K 5/02, C07D 403/12,
C07D 239/42, C07D 401/12,
C07D 213/40, C07D 241/20,
C07D 277/40, C07D 339/06,
C07D 215/12, C07D 235/14,
C07C 271/22

30 Priorität: 18.10.90 DE 4033062

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
22.04.92 Patentblatt 92/17

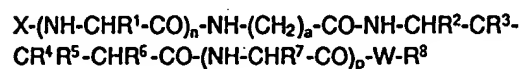
94 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Anmelder: MERCK PATENT GESELLSCHAFT
MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG
Frankfurter Strasse 250 Postfach 4119
W-6100 Darmstadt(DE)

72 Erfinder: Dorsch, Dieter, Dr.
Königsberger Strasse 17A
W-6105 Ober-Ramstadt(DE)
Erfinder: Raddatz, Peter, Dr.
Akazienweg 8A
W-6104 Seeheim(DE)
Erfinder: Schmitges, Claus-J., Dr.
Karollingerstrasse 5
W-6104 Gross-Umstadt(DE)

54 Aminosäurederivate.

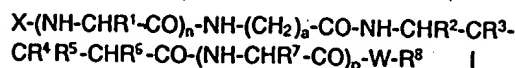
57 Aminosäurederivate der Formel I



worin R¹ bis R⁸, W, X, n und p die in Patentan-
spruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
sowie ihre Salze hemmen die Aktivität des menschi-
chen Plasmaproteins und/oder die Aktivität von Retro-
viren.

EP 0 481 311 A2

Die Erfindung betrifft neue Aminosäurederivate der Formel I



worin

X

H, $R^9-O-C_mH_{2m}-CO-$, $R^9C_mH_{2m}-O-CO-$, $R^9-C_mH_{2m}-CO-$, R^9-SO_2- , $R^{10}R^{11}N-C_mH_{2m}-CO-$, $R^{12}-NH-C(=NH)-NH-C_mH_{2m}-CO-$, $R^{10}OOC-C_mH_{2m}-CO-$, $R^{10}O_3S-C_mH_{2m}-CO-$, $R^{10}-O-(CH_2CH_2O)_r-C_mH_{2m}-CO-$, oder $A_3N^+-C_mH_{2m}-CO-AN^-$,

W

O oder NH,

R^1 , R^2 , R^7 , R^8 und R^9

jeweils H, A, Ar, Ar-alkyl, Het, Het-alkyl, unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch A, AO und/oder Hal substituiertes Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Cycloalkyl-alkyl mit 4-11 C-Atomen, Bicycloalkyl oder Tricycloalkyl mit jeweils 7-14 C-Atomen, Bicycloalkylalkyl oder Tricycloalkylalkyl mit jeweils 8-18 C-Atomen,

R^3

(H, OH), (H, NH₂) oder =O,

R^4 , R^5 , R^{10} und R^{11}

jeweils H oder A,

R^6

Ar-alkyl oder Cycloalkylalkyl mit 4-11 C-Atomen, $R^{10}R^{11}N$

auch eine unsubstituierte oder eine durch A, OH, NH₂, NHA, NA₂, NHAc, NH-CO-C_xH_{2x}-O-R⁹, NH-CO-O-C_xH_{2x}-R⁹, Hydroxy-alkyl, COOH, COOA, CONH₂, Amino-alkyl, HAN-alkyl, A₂N-alkyl, A₃N^oalkyl An^o, NH-CO-NH₂, NH-CO-NHA, Guanidinyll oder Guanidinyllalkyl substituierte Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder Piperazino-gruppe,

R^{12}

H, A, Ar-alkyl oder CN,

a

2 oder 3,

m und x

jeweils 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10,

n, p und r

0, 1, 2 oder 3,

Ar

unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch A, OA, Hal, CF₃, OH, NO₂, Hydroxy-alkyl, NH₂, NHA, NA₂, NHAc, NH-SO₂-A, SA, SO-A, SO₂-A, SO₂NH₂, SO₂NHA, COOH, COOA, CONH₂, CN, Amino-alkyl, HAN-alkyl, A₂N-alkyl, A₃N^o-alkyl An^o und/oder Guanidinyll-alkyl substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl,

Het

ein n gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest mit 1-4 N-, O- und/oder S-Atomen, der mit einem B-nzolring

kondensiert und/oder ein- oder mehrfach durch A, OA, Hal, CF₃, OH, NO₂, Carbonylsauerstoff, NH₂, NHA, NA₂, NHAc, NH-COOA, NHCOOAr, NHCOOCH₂Ar, NH-SO₂-A, SA, SO-A, SO₂-A, SO₂NH₂, SO₂NHA, COOH, COOA, CONH₂, CN, Ar, Ar-alkyl, Ar-alkenyl, Hydroxy-alkyl, Amino-alkyl, HAN-alkyl, A₂N-alkyl und/oder A₃N^o-alkyl An^o substituiert sein kann und/oder dessen N- und/oder S-Heteroatome auch oxydiert sein können,

Hal

F, Cl, Br oder I,

Ac

A-CO-, Ar-CO-, Ar-alkyl-CO- oder A-NH-CO-, An^o.

ein Anion, das auch fehlen kann, wenn stattdessen eine in der Verbindung der Formel I enthaltene Carboxygruppe in Form eines Carboxylations vorliegt,

-alkyl

eine Alkylengruppe mit 1-8 C-Atomen und A

Alkyl mit 1-8 C-Atomen bedeuten,

worin ferner an Stelle einer oder mehrerer -NH-CO-Gruppen auch eine oder mehrere -NA-CO-Gruppen stehen können, sowie deren Salze.

Ähnliche Verbindungen sind aus der EP-A-249096 bekannt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sehr wertvolle Eigenschaften besitzen. Vor allem hemmen sie die HIV-1-Protease, was z. B. nach der Methode von K.E. von der Helm et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 85, 6612-6616 (1988) nachgewiesen werden kann.

Weiterhin hemmen sie die Aktivität des menschlichen Plasminogenin. Diese Wirkung kann z.B. nach der Methode von F. Fyhrquist et al., Clin.Chem. 22, 250-256 (1976), nachgewiesen werden. Bemerkenswert ist, daß diese Verbindungen sehr spezifische Hemmer der HIV-1-Protease und/oder des Renins sind; für die Hemmung anderer Aspartylproteinasen (z.B. Pepsin und Kathepsin D) sind in der Regel etwa 100 bis 1000mal so hohe Konzentrationen dieser Verbindungen notwendig wie für die HIV-1-Protease- und/oder Renin-Hemmung. Die Wirkungen der Verbindungen auf den Blutdruck und/oder auf die Herzfrequenz sowie die Hemmung der Reninaktivität im Blutplasma können fern an wachen Affen, z.B. weiblichen Affen (Macaca fascicularis) ermittelt werden; dabei können Blutdruck und Herzfrequenz in Anlehnung an die Method von M.J. Wood et al., J. Hypertension 4, 251-254 (1985) gemessen werden. Zur Stimulierung der Re-

ninaktivität werden die Tiere dabei zweckmäßig mit einem Saluretikum vorbehandelt. Blutproben zur Bestimmung der Plasma-Reninaktivität können durch Punktion der Vena femoralis gewonnen werden.

Die Verbindungen können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Prophylaxe und zur Behandlung von Krankheiten, die durch Retroviren verursacht werden wie AIDS sowie Herz-, Kreislauf- und Gefäßkrankheiten, vor allem von Hypertonie, Herzinsuffizienz und Hyperaldosteronismus. Außerdem können die Verbindungen zu diagnostischen Zwecken verwendet werden, um bei Patienten mit Hypertonie oder Hyperaldosteronismus den möglichen Beitrag der Reninaktivität zur Aufrechterhaltung des pathologischen Zustands zu bestimmen. Solche diagnostische Tests können ausgeführt werden ähnlich wie es in der EP-A-77 028 angegeben ist.

Die vor- und nachstehend aufgeführten Abkürzungen von Aminosäureresten stehen für die Reste -NR'-R''-CO-, in der Regel -NH-CHR-CO- (worin R, R' und R'' die für jede Aminosäure bekannte spezifische Bedeutung haben) folgender Aminosäuren:

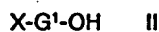
ABHM	5S-Amino-2R-benzyl-4S-hydroxy-7-methyl-octansäure
ABHP	5S-Amino-2R-benzyl-4S-hydroxy-6-phenyl-hexansäure
iso-ABHP	5S-Amino-2S-benzyl-4S-hydroxy-6-phenyl-hexansäure
ACHM	5S-Amino-2R-cyclohexylmethyl-4S-hydroxy-7-methyl-octansäure
Ada	3-(1-Adamantyl)-alanin
AHMP	5S-Amino-4S-hydroxy-2R-p-methoxyphenyl-6-phenyl-hexansäure
AHPP	4S-Amino-3S-hydroxy-5-phenyl-pentansäure
Ala	Alanin
β Ala	β -Alanin
Bia	3-(2-Benzimidazolyl)-alanin
Cal	3-Cyclohexylalanin
Gly	Glycin
His	Histidin
Hph	Homophenylalanin (2-Amino-4-phenyl-buttersäure)
Ile	Isoleucin
Leu	Leucin
Mal	3-(p-Methoxyphenyl)-alanin
Nle	Norleucin
Phe	Phenylalanin
Tia	3-(Thienyl)-alanin [z.B. 2-Tia = 3-(2-Thienyl)-alanin]
Tiz	3-(Thiazolyl)-alanin [z.B. 2-Tiz = 3-(2-Thiazolyl)-alanin]
Trp	Tryptophan
Tyr	Tyrosin.

Ferner bedeutet nachstehend:

AMPA	N-(4-Amino-2-methyl-5-pyrimidinyl-methyl)-amid
BOC	tert.-Butoxycarbonyl
BOM	Benzyloxymethyl
5 imi-BOM	Benzyloxymethyl in 1-Stellung des Imidazolrings
CBZ	Benzyloxycarbonyl
DAPECI	Dimethylaminopropylethyl-carbodiimid
10 DCCl	Dicyclohexylcarbodiimid
DMF	Dimethylformamid
DNP	2,4-Dinitrophenyl
15 imi-DNP	2,4-Dinitrophenyl in 1-Stellung des Imidazolrings
ETOC	Ethoxycarbonyl
FMOC	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
IPOC	Isopropoxycarbonyl
20 OMe	Methylester
POA	Phenoxyacetyl
THF	Tetrahydrofuran.

Sofern die vorstehend genannten Aminosäuren in mehreren enantiomeren Formen auftreten können, so sind vor- und nachstehend, z.B. als Bestandteil der Verbindungen der Formel I, alle diese Formen und auch ihre Gemische (z.B. die DL-Formen) eingeschlossen. Die L-Formen sind bevorzugt. Sofern nachstehend einzelne Verbindungen aufgeführt sind, so beziehen sich die Abkürzungen dieser Aminosäuren jeweils auf die L-Form, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung eines Aminosäurederivats der Formel I sowie von seinen Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man es aus einem seiner funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolytischen oder hydrogenolytischen Mittel in Freiheit setzt oder daß man eine Carbonsäure der Formel II



worin
G¹

- (a) fehlt,
- (b) $-(NH-CHR^1-CO)_n-$
- (c) $-(NH-CHR^1-CO)_n-NH-(CH_2)_a-CO-$
- (d) $-(NH-CHR^1-CO)_n-NH-(CH_2)_a-CO-NH-CHR^2-CR^3-CR^4-R^5-CHR^5-CO-$
- (e) $-(NH-CHR^1-CO)_n-NH-(CH_2)_a-CO-NH-CHR^2-CR^3-CR^4-R^5-CHR^5-CO-(NH-CHR^7-CO)_p-$

bedeutet, oder eines ihrer reaktionsfähigen Derivate mit einer Verbindung der Formel III



worin
G²

- (a) $-(\text{NH}-\text{CHR}^1-\text{CO})_n-\text{NH}-(\text{CH}_2)_a-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^2-\text{CR}^3-\text{CR}^4-\text{R}^5-\text{CHR}^6-\text{CO}-(\text{NH}-\text{CHR}^7-\text{CO})_p-$
 (b) $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_a-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^2-\text{CR}^3-\text{CR}^4-\text{R}^5-\text{CHR}^6-\text{CO}-(\text{NH}-\text{CHR}^7-\text{CO})_p-$
 (c) $-\text{NH}-\text{CHR}^2-\text{CR}^3-\text{CR}^4-\text{R}^5-\text{CHR}^6-\text{CO}-(\text{NH}-\text{CHR}^7-\text{CO})_p-$
 (d) $-(\text{NH}-\text{CHR}^7-\text{CO})_p-$ bedeutet
 (e) fehlt,

umsetzt,
 und daß man gegebenenfalls in einer Verbindung der Formel I eine funktionell abgewandelte Amino- und/oder Hydroxygruppe durch Behandeln mit solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mitteln in Freiheit setzt und/oder eine freie Aminogruppe durch Behandeln mit einem acylierenden Mittel acyliert und/oder zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, R⁴ = (H, OH) oder (H, NH₂), ein Aminoketosäurederivat der Formel I, R⁴ = O, reduziert oder reduktiv aminiert und/oder einen Ester der Formel I, worin R⁸ von H verschieden ist, verseift und/oder eine Säure der Formel I, worin R⁸ = H ist, verestert und/oder eine Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R¹ bis R¹², W, X, a, m, n, p, r, x, Ar, Het, Hal, Ac, An, A, G¹ und G² die bei den Formeln I, II oder III angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

In den vorstehenden Formeln hat A 1-8, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, Heptyl, Octyl.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, aber auch z.B. 1-, 2- oder 3-Methylcyclopentyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylcyclohexyl.

Dementsprechend bedeutet Cycloalkylalkyl vorzugsweise Cyclopropylmethyl, 2-Cyclopropylethyl, Cyclobutylmethyl 2-Cyclobutylethyl, Cyclopentylmethyl, 2-Cyclopentylethyl, Cyclohexylmethyl, 2-Cyclohexylethyl, ab r auch z.B. 1-, 2- oder 3-Methylcyclopentylmethyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylcyclohexylmethyl.

Bicycloalkyl bedeutet vorzugsweise 1- oder 2-Dekalyl, 2-Bicyclo[2,2,1]heptyl oder 6,6-Dimethyl-2-bicyclo[3,1,1]heptyl.

Tricycloalkyl bedeutet vorzugsweise 1-Ada-

mantyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

Ac bedeutet vorzugsweise A-CO-, wie Acetyl, Propionyl oder Butyryl, Ar-CO- wie Benzoyl, o-, m- oder p-Methoxybenzoyl oder 3,4-Dimethoxybenzoyl, A-NH-CO- wie N-Methyl- oder N-Ethylcarbamoyl.

Ar bedeutet vorzugsweise Phenyl, ferner bevorzugt o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Jodphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Sulfamoylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxyphenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-Aminomethylphenyl, o-, m- oder p-Dimethylaminomethylphenyl, o-, m- oder p-Guanidinomethylphenyl, 1- oder 2-Naphthyl.

Dementsprechend bedeutet Ar-alkyl vorzugsweise Benzyl, 1- oder 2-Phenylethyl, o-, m- oder p-Methylbenzyl, 1- oder 2-o-, -m- oder -p-Tolyloethyl, o-, m- oder p-Ethylbenzyl, 1- oder 2-o-, -m- oder -p-Ethylphenylethyl, o-, m- oder p-Methoxybenzyl, 1- oder 2-o-, -m- oder -p-Methoxyphenylethyl, o-, m- oder p-Fluorbenzyl, 1- oder 2-o-, -m- oder -p-Fluorphenylethyl, o-, m- oder p-Chlorbenzyl, 1- oder 2-o-, -m- oder -p-Chlorphenylethyl, o-, m- oder p-Brombenzyl, 1- oder 2-o-, -m- oder -p-Bromphenylethyl, o-, m- oder p-Iodbenzyl, 1- oder 2-o-, -m- oder -p-Iodphenylethyl, o-, m- oder p-Trifluormethylbenzyl, o-, m- oder p-Hydroxybenzyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxybenzyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyl, o-, m- oder p-Aminobenzyl, o-, m- oder p-Aminomethylbenzyl, o-, m- oder p-Dimethylaminomethylbenzyl, o-, m- oder p-Guanidinomethylbenzyl, 1- oder 2-Naphthylmethyl.

Het ist vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isioxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isiothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 2,1,5-Thiadiazol-3- oder -4-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-4H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothieryl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl,

4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 1-, 2-, 3-, 4- oder 9-Carbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6- 7- oder 8-Chinazolyl. Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein. Het kann also z.B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1,2,3,6-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder 8-isochinolyl.

Die heterocyclischen Reste können auch wie angegeben substituiert sein. Het kann z.B. bevorzugt auch bedeuten: 2-Amino-4-thiazolyl, 4-Carboxy-2-thiazolyl, 4-Carbamoyl-2-thiazolyl, 4-(2-Aminoethyl)-2-thiazolyl, 4-Amino-2-methyl-5-pyrimidinyl, 2-Amino-5,6-dimethyl-3-pyrazinyl, 4-Carbamoylpiperidino, ferner z.B. 3-, 4- oder 5-Methyl-2-furyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-3-furyl, 2,4-Dimethyl-3-furyl, 5-Nitro-2-furyl, 5-Styryl-2-furyl, 3-, 4- oder 5-Methyl-2-thienyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-3-thienyl, 3-Methyl-5-tert.-butyl-2-thienyl, 5-Chlor-2-thienyl, 5-Phenyl-2- oder -3-thienyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Methyl-2-pyrrolyl, 1-Methyl-4- oder -5-nitro-2-pyrrolyl, 3,5-Dimethyl-4-ethyl-2-pyrrolyl, 4-Methyl-5-pyrazolyl, 5-Methyl-3-isoxazolyl, 3,4-Dimethyl-5-isoxazolyl, 4- oder 5-Methyl-2-thiazolyl, 2- oder 5-Methyl-4-thiazolyl, 2- oder 4-Methyl-5-thiazolyl, 2,4-Dimethyl-5-thiazolyl, 3-, 4-, 5- oder 6-Methyl-2-pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Methyl-3-pyridyl, 2- oder 3-Methyl-4-pyridyl, 3-, 4-, 5- oder 6-Chlor-2-pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Chlor-3-pyridyl, 2- oder 3-Chlor-4-pyridyl, 2,6-Dichlorpyridyl, 2-Hydroxy-3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl (= 1H-2-Pyridon-3-, -4-, -5- oder -6-yl), 5-Phenyl-1H-2-pyridon-3-yl, 5-p-Methoxyphenyl-1H-2-pyridon-3-yl, 2-Methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-5-pyridyl, 2-Hydroxy-4-amino-6-methyl-3-pyridyl, 3-N-Methylureido-1H-4-pyridon-5-yl, 4-Methyl-2-pyrimidinyl, 4,6-Dimethyl-2-pyrimidinyl, 2-, 5- oder 6-Methyl-4-pyrimidinyl, 2,6-Dimethyl-4-pyrimidinyl, 2,6-Dihydroxy-4-pyrimidinyl, 5-Chlor-2-methyl-4-pyrimidinyl, 3-Methyl-2-benzofuryl, 2-Ethyl-3-benzofuryl, 7-Methyl-2-benzothieryl, 1-, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-

Methyl-3-indolyl, 1-Methyl-5- oder -6-benzimidazolyl, 1-Ethyl-5- oder -6-benzimidazolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Hydroxy-2-chinolyl, 2-Oxo-pyrrolidino, 2-Oxo-piperidino, 2,5-Dioxopyrrolidino, 3-Benzyl-2,5-dioxopyrrolidino.

X ist allgemein vorzugsweise H; $R^3-C_mH_{2m}-O-CO-$ wie BOC oder CBZ; $R^3-C_mH_{2m}-CO-$ wie Formyl, Acetyl oder Propionyl;

Der Parameter a ist vorzugsweise 2, die Gruppe $-NH-(CH_2)_a-CO-$ also vorzugsweise β Ala. Per Parameter a kann auch 3 sein; die Gruppe $-NH-(CH_2)_a-CO-$ ist dann der Rest der 4-Aminobuttersäure.

W ist vorzugsweise NH.

R^1 ist vorzugsweise Ar-alkyl, insbesondere Benzyl oder p-Methoxybenzyl; ferner bevorzugt A, insbesondere n-Butyl oder Isobutyl; Cycloalkyl-alkyl, insbesondere Cyclohexylmethyl; Het-alkyl, insbesondere 2-Thienylmethyl. Die Gruppe $-NH-CHR^1-CO-$ bedeutet bevorzugt Phe, ferner Ala, 21 Ala, Bia, Cal, Gly, His, Hph, Ile, Leu, Mal, Nle, Tia, Tiz, Trp oder Tyr.

R^2 ist vorzugsweise Ar-alkyl, insbesondere Benzyl, oder A, insbesondere Isobutyl; ferner Cycloalkylalkyl, insbesondere Cyclohexylmethyl; Het-alkyl, z. B. 2-Thienylmethyl; Cycloalkyl, insbesondere Cyclohexyl.

R^3 ist vorzugsweise (H, OH).

R^4 , R^5 , R^{10} und R^{11} bedeuten jeweils bevorzugt H, ferner bevorzugt Methyl. $R^{10}R^{11}N$ ist bevorzugt auch Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Amino-piperidino wie 4-Aminopiperidino, Hydroxypiperidino wie 4-Hydroxypiperidino, Alkylaminopiperidino wie 4-Methylaminopiperidino, Dialkylaminopiperidino wie 4-Dimethylaminopiperidino, Ethoxycarbonylamino-piperidino wie 4-Ethoxycarbonylamino-piperidino oder BOC-amino-piperidino wie 4-BOC-amino-piperidino, Morpholino, 4-BOC-piperazino.

R^6 ist vorzugsweise Ar- CH_2 , insbesondere Benzyl, o-, m- oder insbesondere p-AO-benzyl wie p-Methoxybenzyl, o-, m- oder insbesondere p-Hydroxybenzyl, o-, m- oder insbesondere p-Halbenzyl wie p-Fluorbenzyl oder p-Chlorbenzyl; ferner Cycloalkylalkyl wie Cyclohexylmethyl.

Der Rest R^7 ist vorzugsweise A, insbesondere sek.-Butyl oder Isobutyl, ferner auch Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder tert.-Butyl, sowie Ar-alkyl, insbesondere Benzyl. Der Rest $-NH-CHR^7-CO-$ ist bevorzugt Ile, Leu, Phe oder Val. Falls der Parameter p 2 oder 3 bedeutet, können die Reste R^7 in den einzelnen Aminosäureeinheiten gleich oder vorzugsweise voneinander verschieden sein; für p = 2 bedeutet die Gruppe $-(NH-CHR^7-CO)_p$ bevorzugt Ile-Val, Leu-Phe, Ile-Phe oder Leu-Val.

$W-R^8$ ist vorzugsweise OH, OA, NH_2 , NHA, NA_2 oder $-NH-alkyl-H$, insbesondere $-NH-CH_2-$ Het wie $-NH-CH_2-(2-$ oder $3-pyridyl)$ oder AMPA. Falls p = 0 ist, steht $W-R^8$ insbesondere auch für

-NH-CH(isobutyl)-Het wie -NH-CH(isobutyl)-(5-tetrazolyl) oder -NH-CH(isobutyl)-(2-amino-4-thiazolyl).

R⁹ ist vorzugsweise A, insbesondere Methyl, Ethyl, Isopropyl, Isobutyl oder tert.-Butyl, ferner Alkyl wie Benzyl.

R¹² ist vorzugsweise Methyl oder Benzyl.

Der Parameter m ist vorzugsweise 1, 2, 3, 4 oder 5; n ist vorzugsweise 1, ferner bevorzugt 0; p ist vorzugsweise 1, ferner bevorzugt 2 oder 0; r ist vorzugsweise 1 oder 2; x ist vorzugsweise 1 oder 2.

C_mH_{2m} und C_xH_{2x} sind vorzugsweise geradkettig, bedeuten also vorzugsweise -(CH₂)_m- oder -(CH₂)_x-.

Dementsprechend bedeutet die Gruppe X im einzelnen vorzugsweise H; R¹⁰R¹¹N-C_mH_{2m}-CO-, vor allem H₂N-C_mH_{2m}-CO- wie Aminocarbonyl, Aminoacetyl (H-Gly-), 3-Aminopropionyl (H-βAla-), 4-Aminobutyryl, 5-Aminopentanoyl, 6-Aminohexanoyl, 7-Aminoheptanoyl, 8-Aminooctanoyl, 9-Aminononanoyl, 10-Aminodecanoyl, 11-Aminoundecanoyl, aber auch z.B. 2-Amino-propionyl (Ala), 2-Amino-2-methyl-propionyl, 3-Amino-3-methyl-butyryl; ANH-C_mH_{2m}-CO- wie Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, Methylaminoacetyl (Sarcosyl), 3-Methylaminopropionyl, 4-Methylaminobutyryl, 5-Methylaminopentanoyl, 6-Methylaminohexanoyl, 6-Ethylaminohexanoyl, 7-Methyl-aminoheptanoyl, 8-Methylaminooctanoyl, 9-Methylaminononanoyl, 10-Methylaminodecanoyl, 11-Methylaminoundecanoyl; A₂N-C_mH_{2m}-CO- wie Dimethylaminocarbonyl, Dimethylaminoacetyl, 3-Dimethylaminopropionyl, 4-Dimethylaminobutyryl, 5-Dimethylaminopentanoyl, 6-Dimethylaminohexanoyl, 6-Diethylaminohexanoyl, 7-Dimethylaminoheptanoyl, 8-Dimethylaminooctanoyl, 9-Dimethylaminononanoyl, 10-Dimethylaminodecanoyl, 11-Dimethylaminoundecanoyl; Pyrrolidino-C_mH_{2m}-CO- wie Pyrrolidinocarbonyl, Pyrrolidino-acetyl, 3-Pyrrolidino-propionyl, 4-Pyrrolidino-butyryl, 5-Pyrrolidino-pentanoyl, 6-Pyrrolidino-hexanoyl, 7-Pyrrolidino-heptanoyl, 8-Pyrrolidino-octanoyl, 9-Pyrrolidino-nonanoyl, 10-Pyrrolidino-decanoyl; Piperidino-C_mH_{2m}-CO wie Piperidinocarbonyl, Piperidinoacetyl, 3-Piperidino-propionyl, 4-Piperidino-butyryl, 5-Piperidino-pentanoyl, 6-Piperidino-hexanoyl, 7-Piperidinoheptanoyl, 8-Piperidino-octanoyl, 9-Piperidino-nonanoyl, 10-Piperidino-decanoyl; Morpholino-C_mH_{2m}-CO- wie Morpholinocarbonyl, Morpholinoacetyl, 3-Morpholino-propionyl, 4-Morpholino-butyryl, 5-Morpholinopentanoyl, 6-Morpholino-hexanoyl, 7-Morpholino-heptanoyl, 8-Morpholino-octanoyl, 9-Morpholino-nonanoyl, 10-Morpholino-decanoyl; 4-Hydroxy-piperidino-C_mH_{2m}-CO- wie 4-Hydroxy-piperidinocarbonyl, 4-Hydroxy-piperidino-acetyl; 4-Amino-piperidino-C_mH_{2m}-CO- wie 4-Amino-piperidino-carbonyl, 4-Amino-piperidino-acetyl, 3-(4-Amino-piperidino)-propionyl, 4-(4-Amino-piperidi-

no)-butyryl, 5-(4-Amino-piperidino)-pentanoyl, 6-(4-Amino-piperidino)-hexanoyl, 7-(4-Aminopiperidino)-heptanoyl, 8-(4-Amino-piperidino)-octanoyl, 9-(4-Amino-piperidino)-nonanoyl, 10-(4-Amino-piperidino)-decanoyl; 4-BOC-amino-piperidino-C_mH_{2m}-CO- wie 4-BOC-amino-piperidino-carbonyl, 4-BOC-amino-piperidino-acetyl; 4-Dialkylamino-piperidino-C_mH_{2m}-CO- wie 4-Dimethylaminopiperidinocarbonyl, 4-Dimethylamino-piperidino-acetyl; 4-Alkoxy-carbonylamino-piperidino-C_mH_{2m}-CO- wie 4-Ethoxy-carbonylamino-piperidino-carbonyl, 4-Methoxy-carbonylamino-piperidino-acetyl; 4-Guanidino-piperidino-C_mH_{2m}-CO- wie 4-Guanidino-piperidino-carbonyl, 4-Guanidino-piperidinoacetyl; 4-Carboxy-piperidino-C_mH_{2m}-CO- wie 4-Carboxy-piperidino-carbonyl, 4-Carboxypiperidino-acetyl; 4-Alkoxy-carbonyl-piperidino-C_mH_{2m}-CO- wie 4-Methoxy-carbonyl-piperidino-carbonyl, 4-Ethoxy-carbonyl-piperidino-carbonyl, 4-Methoxy-carbonyl-piperidino-acetyl, 4-AcNH-piperidino-C_mH_{2m}-CO- wie 4-Acetamido-piperidino-carbonyl, 4-Acetamido-piperidino-acetyl; Morpholino-C_mH_{2m}-CO- wie Morpholinocarbonyl oder Morpholinoacetyl; 4-BOC-piperazino-C_mH_{2m}-CO- wie 4-BOC-piperazinocarbonyl oder 4-BOC-piperazinoacetyl; H₂N-C(=NH)-NH-C_mH_{2m}-CO- wie Guanidinoacetyl, 3-Guanidino-propionyl, 4-Guanidino-butyryl, 5-Guanidino-pentanoyl, 6-Guanidino-hexanoyl, 7-Guanidino-heptanoyl, 8-Guanidino-octanoyl; NC-NH-C(=NH)-NH-C_mH_{2m}-CO- wie N'-Cyanguanidinoacetyl, 3-(N'-Cyanguanidino)-propionyl, 4-(N'-Cyanguanidino)-butyryl, 5-(N'-Cyanguanidino)-pentanoyl, 6-(N'-Cyanguanidino)-hexanoyl, 7-(N'-Cyanguanidino)-heptanoyl, 8-(N'-Cyanguanidino)-octanoyl; HOOC-C_mH_{2m}-CO- wie Malonyl, Succinyl, Glutaryl, Adipyl, 6-Carboxyhexanoyl, 7-Carboxyheptanoyl, 8-Carboxyoctanoyl, 9-Carboxynonanoyl, 10-Carboxydecanoyl, 11-Carboxyundecanoyl; AOC-C_mH_{2m}-CO- wie Methoxycarbonyl-acetyl, 3-Methoxycarbonyl-propionyl, 4-Methoxycarbonyl-butyryl, 5-Methoxycarbonyl-pentanoyl, 6-Methoxycarbonyl-hexanoyl, 7-Methoxycarbonyl-heptanoyl, 8-Methoxycarbonyl-octanoyl, 9-Methoxycarbonyl-nonanoyl, 10-Methoxycarbonyl-decanoyl, 1-Ethoxycarbonyl-acetyl, 3-Ethoxycarbonyl-propionyl, 4-Ethoxycarbonyl-butyryl, 5-Ethoxycarbonyl-pentanoyl, 6-Ethoxycarbonyl-hexanoyl, 7-Ethoxycarbonyl-heptanoyl, 8-Ethoxycarbonyl-octanoyl, 9-Ethoxycarbonyl-nonanoyl, 10-Ethoxycarbonyl-decanoyl; H-SO₃-C_mH_{2m}-CO- wie Sulfo-acetyl, 3-Sulfo-propionyl, 4-Sulfo-butyryl, 5-Sulfo-pentanoyl, 6-Sulfo-hexanoyl, 7-Sulfoheptanoyl, 8-Sulfo-octanoyl, 9-Sulfo-nonanoyl, 10-Sulfo-decanoyl; A-SO₃-C_mH_{2m}-CO- wie Methoxysulfonyl-acetyl, 3-Methoxysulfonyl-propionyl, 4-Methoxysulfonyl-butyryl, 5-Methoxysulfonyl-penta-

nonyl, 6-Methoxysulfonyl-hexanoyl, 7-Methoxysulfonyl-heptanoyl, 8-Methoxysulfonyl-octanoyl, 9-Methoxysulfonyl-nonanoyl, 10-Methoxysulfonyl-decanoyl, Ethoxysulfonyl-acetyl, 3-Ethoxysulfonyl-propionyl, 4-Ethoxysulfonyl-butyl, 5-Ethoxysulfonyl-pentanoyl, 6-Ethoxysulfonyl-hexanoyl, 7-Ethoxysulfonyl-heptanoyl, 8-Ethoxysulfonyl-octanoyl, 9-Ethoxysulfonyl-nonanoyl, 10-Ethoxysulfonyl-decanoyl; R^3 - C_mH_{2m} -O-CO-, vor allem A-O-CO- wie ETOC, IPOC, BOC sowie $Ar-C_mH_{2m}$ -O-CO- wie CBZ; R^3 - C_mH_{2m} -CO-, vor allem A-CO- wie Acetyl, Trimethylacetyl oder 3,3-Dimethylbutyryl, aber auch Formyl; R^3 -SO₂- wie A-SO₂-, bevorzugt Methylsulfonyl.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen - optisch-aktiven oder optisch-inaktiven - Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen. Falls R^3 (H, OH) oder (H, NH₂) bedeutet, sind die 4S-Hydroxy-, 4S-Amino-, 5S-Amino-, 4S-Hydroxy-5S-amino- und 4S,5S-Diamino-Enantiomeren bevorzugt (wobei dem C-Atom, das den Rest R^3 trägt, die 4-Stellung, dem C-Atom, das die Reste X-(NH-CHR¹-CO)_n-NH-(CH₂)_a-CO-NH- und R^2 trägt, die 5-Stellung zugeordnet ist). Der Rest R^5 ist vorzugsweise R-ständig.

Die oben erwähnten Cycloalkyl- und Phenylgruppen sind vorzugsweise unsubstituiert oder tragen vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 oder 2 Substituenten.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis II ausgedrückt werden:

- Ia $H-(NH-CHR^1-CO)_n-NH-(CH_2)_a-CO-NH-CHR^2-CR^3-CR^4R^5-CHR^6CO-(NH-CHR^7-CO)_p-W-R^8$;
 Ib $R^3-O-C_mH_{2m}-CO-(NH-CHR^1-CO)_n-NH-(CH_2)_a-CO-NH-CHR^2-CR^3-CR^4R^5-CHR^6CO-(NH-CHR^7-CO)_p-W-R^8$;
 Ic $R^3-C_mH_{2m}-O-CO-(NH-CHR^1-CO)_n-NH-(CH_2)_a-CO-NH-CHR^2-CR^3-CR^4R^5-CHR^6CO-(NH-CHR^7-CO)_p-W-R^8$;
 Id $R^3-C_mH_{2m}-CO-(NH-CHR^1-CO)_n-NH-(CH_2)_a-CO-NH-CHR^2-CR^3-CR^4R^5-CHR^6CO-(NH-CHR^7-CO)_p-W-R^8$;
 Ie $R^3-SO_2-(NH-CHR^1-CO)_n-NH-(CH_2)_a-CO-NH-CHR^2-CR^3-CR^4R^5-CHR^6CO-(NH-CHR^7-CO)_p-W-R^8$;
 If $R^{10}R^{11}N-C_mH_{2m}-CO-(NH-CHR^1-CO)_n-NH-(CH_2)_a-CO-NH-CHR^2-CR^3-CR^4R^5-CHR^6CO-(NH-CHR^7-CO)_p-W-R^8$;
 Ig $R^{12}-NH-C(=NH)-NH-C_mH_{2m}-CO-(NH-CHR^1-CO)_n-NH-(CH_2)_a-CO-NH-CHR^2-CR^3-CR^4R^5-CHR^6CO-(NH-CHR^7-CO)_p-W-R^8$;

- lh $R^{10}OOC-C_mH_{2m}-CO-(NH-CHR^1-CO)_n-NH-(CH_2)_a-CO-NH-CHR^2-CR^3-CR^4R^5-CHR^6CO-(NH-CHR^7-CO)_p-W-R^8$;
 li $R^{10}O_3S-C_mH_{2m}-CO-(NH-CHR^1-CO)_n-NH-(CH_2)_a-CO-NH-CHR^2-CR^3-CR^4R^5-CHR^6CO-(NH-CHR^7-CO)_p-W-R^8$;
 lj $R^{10}-O-(CH_2CH_2O)_n-C_mH_{2m}-CO-(NH-CHR^1-CO)_n-NH-(CH_2)_a-CO-NH-CHR^2-CR^3-CR^4R^5-CHR^6CO-(NH-CHR^7-CO)_p-W-R^8$;
 lk $A-O-CO-(NH-CHR^1-CO)_n-NH-(CH_2)_a-CO-NH-CHR^2-CR^3-CR^4R^5-CHR^6CO-(NH-CHR^7-CO)_p-W-R^8$;
 ll $A-CO-(NH-CHR^1-CO)_n-NH-(CH_2)_a-CO-NH-CHR^2-CR^3-CR^4R^5-CHR^6CO-(NH-CHR^7-CO)_p-W-R^8$;

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Teilformeln:

(a) Iaa bis Ila, die den Formeln Ia bis II entsprechen, worin jedoch zusätzlich

$-(NH-CHR^1-CO)_n-$

Phe bedeutet oder fehlt;

(b) Iab bis Ilb sowie laab bis llab, die den Formeln Ia bis II sowie Iaa bis Ila entsprechen, worin jedoch zusätzlich

$-NH(CH_2)_a-CO-$ β

Ala bedeutet;

(c) Iac bis Ilc, laac bis llac sowie labc bis llbc, die den Formeln Ia bis II, Iaa bis Ila sowie Iab bis Ilb entsprechen, worin jedoch zusätzlich R^2 Cyclohexylmethyl bedeutet.

Insbesondere sind bevorzugt Verbindungen der Teilformeln:

I' sowie Ia' bis II', die den Formeln I sowie Ia bis II sowie solche Verbindungen, die den anderen vorstehend genannten Teilformeln entsprechen, worin jedoch zusätzlich

R^3 (H, OH) bedeutet;

I' sowie Ia' bis II', die den Formeln I sowie Ia bis II sowie solche Verbindungen, die den anderen vorstehend genannten Teilformeln entsprechen, worin jedoch zusätzlich

R^4 und R^5 jeweils H bedeuten;

I'' sowie Ia'' bis II'', die den Formeln I sowie Ia bis II entsprechen, sowie solche Verbindungen, die den anderen vorstehend genannten Teilformeln entsprechen, worin jedoch zusätzlich

R^6 Benzyl, p-Methoxybenzyl, p-Hydroxybenzyl, p-Chlorbenzyl oder Cyclohexylmethyl bedeutet;

Weiterhin sind bevorzugt Verbindungen der Formel I sowie solche aller genannten Teilformeln, worin zusätzlich die Gruppe $-(NH-CHR^7-CO)_p-$ Ile, Leu, Leu-Phe oder Ile-Val (insbesondere Ile oder Leu) und/oder die Gruppe $-W-R^8$ OH, NH₂ oder $-NH-CH_2-Het$ (insbesondere AMPA) bedeuten.

Ein besonders bevorzugte Gruppe von Verbindungen entspricht der Formel I, worin

X

H, AO-CO- (insbesondere BOC) oder A-CO- (insbesondere Acetyl oder Propionyl),

-NH-CR¹-CO-

Phe,

-NH-(CH₂)_a-CO-

βAla,

R²

Benzyl oder Isobutyl,

R³

(H, OH),

R⁴ und R⁵

jeweils H,

R⁶

Benzyl, p-Methoxybenzyl oder Cyclohexylmethyl,

-(NH-CHR⁷-CO)_p-

Ile, Leu, Ile-Val oder Leu-Phe,

-W-R⁸

OH, NH₂ oder AMPA und

n

0 oder 1 bedeuten.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; ferner EP-A-45665, EP-A-77028, EP-A-77029, EP-A-81783, EP-A-249096) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Die Verbindungen der Formel I können erhalten werden, indem man sie aus ihren funktionellen Derivaten durch Solvolyse, insbesondere Hydrolyse, oder durch Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber an Stelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die an Stelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, z.B. solche die der Formel I entsprechen, ab r an Stelle einer His-Gruppe eine N(im)-R'-His-Gruppe (worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, z.B. BOM oder DNP) enthalten, oder solche der Formel X-(NH-CHR¹-CO)_n-NH-(CH₂)_a-CO-NH-CHR²-CH-(NHR')-CR⁴R⁵-CHR⁶-CO-(NH-CHR⁷-CO)_p-W-R⁸.

Ferner sind Ausgangsstoffe bevorzugt, die an Stelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche der Formel

X-(NH-CHR¹-CO)_n-NH-(CH₂)_a-CO-NH-CHR²-CHOR''-CR⁴R⁵-CHR⁶-CO-(NH-CHR⁷-CO)_p-W-R⁸, worin R'' eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an einer anderen Stelle des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl- (z.B. DNP), Aralkoxymethyl- (z.B. BOM) oder Aralkylgruppen (z.B. Benzyl, 4-Nitrobenzyl, Triphenylmethyl). Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren im weitesten Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyle wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, ETOC, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, IPOC, BOC, 2-Jodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC, DNP und BOM, ferner CBZ, FMOC, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an einer anderen Stelle des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppe ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. tert.-Butyl, Benzyl, p-Ni-

trobenzoyl, p-Toluolsulfonyl und Acetyl, wobei Benzyl und Acetyl besonders bevorzugt sind.

Die als Ausgangsstoffe zu verwendenden funktionellen Derivate der Verbindungen der Formel I können nach üblichen Methoden der Aminosäure- und Peptidsynthese hergestellt werden, wie sie z.B. in den genannten Standardwerken und Patentanmeldungen beschrieben sind, z.B. auch nach der Festphasenmethode nach Merrifield.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z.B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit Trifluoressigsäure oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. Trifluoressigsäure wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70%iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°; vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die BOC-Gruppe kann z.B. bevorzugt mit 40%iger Trifluoressigsäure in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5 n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die Fmoc-Gruppe mit einer etwa 5-20%igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°. Eine Abspaltung der DNP-Gruppe gelingt z.B. auch mit einer etwa 3-10%igen Lösung von 2-Mercaptoethanol in DMF/Wasser bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z.B. BOM, CBZ oder Benzyl) können z.B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z.B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z.B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z.B. gut an 5-

10%ig in Pd-C in Methanol bei 20-30°.

Verbindungen der Formel I können auch durch direkte Kondensation (Peptidsynthese) aus einer Carbonsäure (Formel II) und einer Hydroxy- bzw. Aminokomponente (Formel III) erhalten werden. Als Carbonsäurekomponenten eignen sich z.B. solche der Teilformeln

- (a) X-OH,
- (b) X-(NH-CHR¹-CO)_n-OH,
- (c) X-(NH-CHR¹-CO)_n-NH-(CH₂)_a-COOH,
- (d) X-(NH-CHR¹-CO)_n-NH-(CH₂)_a-CO-NH-CHR²-CR³-CR⁴-R⁵-CHR⁶-COOH, oder
- (e) X-(NH-CHR¹-CO)_n-NH-(CH₂)_a-CO-NH-CHR²-CR³-CR⁴-R⁵-CHR⁶-CO-(NH-CHR⁷-CO)_p-OH,

als Hydroxy- bzw. Aminokomponenten solche der Teilformeln

- (a) H-(NH-CHR¹-CO)_n-NH-(CH₂)_a-CO-NH-CHR²-CR³-CR⁴-R⁵-CHR⁶-CO-(NH-CHR⁷-CO)_p-W-R⁸,
- (b) H₂N-(CH₂)_a-CO-NH-CHR²-CR³-CR⁴-R⁵-CHR⁶-CO-(NH-CHR⁷-CO)_p-W-R⁸,
- (c) H₂N-CHR²-CR³-CR⁴-R⁵-CHR⁶-CO-(NH-CHR⁷-CO)_p-W-R⁸,
- (d) H-(NH-CHR⁷-CO)_p-W-R⁸ oder
- (e) H-W-R⁸.

Dabei arbeitet man zweckmäßig nach üblichen Methoden der Peptid-Synthese, wie sie z.B. in Houben-Weyl, I.c., Band 15/II, Seiten 1-806 (1974) beschrieben sind; diese Methoden können, falls W = 0 ist, auch auf die Kondensation gemäß (e) übertragen werden, wobei eine Esterbindung entsteht.

Die Reaktion gelingt vorzugsweise in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, z.B. eines Carbodiimids wie DCCl oder DAPECI, ferner Propanphosphonsäureanhydrid (vgl. Angew.Chem. 92, 129 (1980)).

Diphenylphosphorylazid oder 2-Ethoxy-N-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, einem Ether wie THF oder Dioxan, einem Amid wie DMF oder Dimethylacetamid, einem Nitril wie Acetonitril, bei Temperaturen zwischen etwa -10 und 40, vorzugsweise zwischen 0 und 30°.

An Stelle von II bzw. III können auch geeignete reaktionsfähige Derivate dieser Stoffe in die Reaktion eingesetzt werden, z.B. solche, in denen reaktive Gruppen intermediär durch Schutzgruppen blockiert sind. Die Säurederivate II können z.B. in Form ihrer aktivierten Ester verwendet werden, die zweckmäßig in situ gebildet werden, z.B. durch Zusatz von HOBT oder N-Hydroxysuccinimid.

Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind großenteils bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach bekannten Methoden, z.B. den oben angegebenen Methoden der Kondensation und der Abspaltung von Schutzgruppen hergestellt werden.

Gewünschtenfalls kann in einer Verbindung der Formel I eine funktionell abgewandelte Amino- und/oder Hydroxygruppe durch Solvolyse oder Hydrogenolyse nach einer der oben beschriebenen Methoden in Freiheit gesetzt werden.

So kann z. B. eine Verbindung der Formel I, die eine $R^{12}-C_xH_{2x}-O-CO-NH-$, eine $AcNH-$ oder eine $AOOC-$ Gruppe enthält, in die entsprechende Verbindung der Formel I umgewandelt werden, die stattdessen eine H_2N- oder eine $HOOC-$ Gruppe enthält, zweckmäßig durch selektive Solvolyse nach einer der oben angegebenen Methoden. $AOOC-$ Gruppen können z.B. mit $NaOH$ oder KOH in Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 40° , vorzugsweise 10 und 30° , verseift werden.

Es ist auch möglich, eine Verbindung der Formel I, die eine freie primäre oder sekundäre Aminogruppe enthält, zu acylieren. So kann man insbesondere Verbindungen der Formel I, in denen X H bedeutet, mit acylierenden Mitteln der Formel $X-Cl$ oder $X-Br$ (worin X von H verschieden ist) umsetzen, zweckmäßig in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels wie THF und/oder einer Base wie Pyridin oder Triethylamin bei Temperaturen zwischen -10 und $+30^\circ$.

Weiterhin können Ketoverbindungen der Formel I ($R^3 = O$) zu Verbindungen der Formel I ($R^3 = (H, OH)$) reduziert werden, beispielsweise mit einem komplexen Metallhydrid wie $NaBH_4$, das nicht gleichzeitig die Peptid-Carbonylgruppen reduziert, in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol bei Temperaturen zwischen etwa -10 und $+30^\circ$.

Ketoverbindungen der Formel I ($R^3 = O$) können auch durch reduktive Aminierung in Verbindungen der Formel I ($R^3 = H, NH_2$) übergeführt werden. Man kann ein- oder mehrstufig reduktiv aminieren. So kann man z.B. die Ketoverbindung mit Ammoniumsalzen, z.B. Ammoniumacetat, und $NaCNBH_3$ behandeln, vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem Alkohol wie Methanol, bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 50° , insbesondere zwischen 15 und 30° . Weiterhin ist es möglich, die Ketoverbindung zunächst mit Hydroxylamin in üblicher Weise in das Oxim zu überführen und dieses, z.B. durch katalytische Hydrierung an Raney-Nickel, zum Amin zu reduzieren.

Gewünschtenfalls kann ein Ester der Formel I, worin R^8 von H verschieden ist und insbesondere A bedeutet, zur entsprechenden Säure der Formel I, worin $R^5 = H$ ist, verseift werden, z.B. mit Natrium- oder Kaliumhydroxid in einem niederen Alkohol wie Methanol oder Ethanol bei Temperaturen zwischen etwa 0 und $+30^\circ$. Umgekehrt kann eine Säure der Formel I (worin R^8 von H verschieden ist) zum entsprechenden Ester der Formel I ($R^5 = A$) verestert werden, z.B. mit Diazoalkanen wie Diazomethan in Dioxan oder mit einem Alkylha-

logenid wie Methyljodid oder Isopropylbromid in einem inerten Lösungsmittel wie DMF in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat bei Temperaturen zwischen etwa 0 und $+30^\circ$.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können zur Herstellung pharmazeutischer Präparate verwendet werden, indem man sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und, falls erwünscht, zusammen mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform bringt. Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale oder rektale) oder parenterale Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalations-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat und andere Fettsäureglyceride, Gelatine, Sojalecithin, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Cellulose. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen; von Interesse sind speziell Lacktabletten und Kapseln mit magensaftresistenten Überzügen bzw. Kapselhüllen. Zur rektalen Anwendung dienen Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate. Für die Applikation als Inhalations-

Spray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgasgemisch (z.B. Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z.B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabfolgt werden. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die erfindungsgemäßen Substanzen werden in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Peptiden, verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 10 mg und 1 g, insbesondere zwischen 50 und 500 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,2 und 20 mg/kg, insbesondere 1 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungs geschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die parenterale Applikation ist bevorzugt. Renin-abhängige Hypertension und Hyperaldosteronismus sowie HIV-Infektionen können wirksam behandelt werden durch Verabfolgung von Dosierungen zwischen insbesondere etwa 0,2 und 20, vorzugsweise zwischen 1 und 10 mg/kg Körpergewicht. Für diagnostische Zwecke können die neuen Verbindungen zweckmäßig in Einzeldosen zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht verabreicht werden.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 8 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder Kristallisation.

Rf = Rf-Wert dünnschichtchromatographisch an Kieselgel bestimmt; Fließmittel: Petrolether/tert.-Butyl-methylether 6:4.

Beispiel 1

Man löst 1 g 2R-Benzyl-5S-[tert.-butoxycarbonyl-L-(N-imibenzylloxymethyl-histidyl)- β -alanyl-amino]-4S-hydroxy-6-phenyl-hexanoyl-L-isoleucin-N-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl-methyl)-amid [= "3S-(BOC-(imi-BOM-His)- β Ala-ABHP-Ile-AMPA"; erhältlich durch Kondensation von BOC-(imi-BOM-His)- β -Ala-OH mit H-ABHP-Ile-AMPA analog Beispiel 3] in 30 ml Ethanol, hydriert an 0,3 g 10%ig. Pd-C bei 20° und 1 bar bis zum Stillstand der H₂-Aufnahme, filtriert, dampft ein und erhält nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel 2R-Benzyl-5S-(tert.-butoxycarbonyl-L-histidyl- β -alanyl-amino)-4S-hydroxy-6-phenyl-hexanoyl-L-isoleucin-N-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl-methyl)-amid ("BOC-His- β Ala-ABHP-Ile-AMPA").

Beispiel 2

Ein Gemisch von 1 mmol BOC-(imi-DNP-His)- β Ala-ABHP-Ile-AMPA[erhältlich durch Kondensation von BOC-(imi-DNP-His)- β -Ala-OH mit H-ABHP-Ile-AMPA analog Beispiel 3], 2 g 2-Mercaptoethanol, 20 ml DMF und 20 ml Wasser wird unter Rühren bei 20° mit wässriger Na₂CO₃-Lösung auf pH 8 eingestellt und noch 2 Std. bei 20° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man BOC-His- β Ala-ABHP-Ile-AMPA.

Beispiel 3

Eine Lösung von 1,89 g BOC- β Ala-OH in 60 ml Dichlormethan wird mit 1,01 g N-Methylmorpholin versetzt. Unter Rühren gibt man 5,72 g H-ABHP-Leu-Phe-NH₂, 1,35 g HOBt und eine Lösung von 2,06 g DCCl in 50 ml Dichlormethan hinzu, rührt 12 Std. bei 0-5°, filtriert den ausgeschiedenen Dicyclohexylharnstoff ab und dampft das Filtrat ein. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man BOC- β Ala-ABHP-Leu-Phe-NH₂, F. 217°.

Beispiel 4

Man löst 3,36 g BOC-Phe- β Ala-OH und 6,19 g Dihydrochlorid des N-(5S-Amino-2R-benzyl-4S-hydroxy-6-phenyl-hexanoyl)-L-isoleucin-N-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl-methyl)-amids ["H-ABHP-Ile-AMPA"; erhältlich durch Reaktion von 4S-BOC-amino-3S-hydroxy-5-phenyl-pentansäuremethylester ("BOC-AHPP-OMe") mit Aceton-dime-thylketal zu 4S-Benzyl-3-BOC-2,2-dimethyl-oxazolidin-5S-essigsäuremethylester, Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid zu 4S-Benzyl-3-BOC-5S-(2-hydroxythyl)-2,2-dimethyl-oxazolidin, Reaktion des entsprechenden Mesylats mit NaCN in Dimethylsulfoxid zu 4S-Benzyl-3-BOC-5S-(2-cyan-

ethyl)-2,2-dimethyl-oxazolidin, Benzylierung mit Benzylbromid/Li-diisopropylamid zu 4S-Benzyl-3-BOC-5S-(2-cyan-3-phenyl-propyl)-2,2-dimethyloxazolidin, Hydrolyse mit KOH/Methanol zu 2-Benzyl-3-(4S-benzyl-3-BOC-2,2-dimethyl-5S-oxazolidinyl)-propionsäure (Rf 0,30), chromatographische Enantiomerentrennung, Reaktion des 2R-Benzyl-enantiomeren mit H-Ile-AMPA in Gegenwart von DAPECI, HOBt und N-Methylmorpholin zu 2R-Benzyl-3-(4S-benzyl-3-BOC-2,2-dimethyl-5S-oxazolidinyl)-propionyl-Ile-AMPA (Rf 0,38 in Dichlormethan/Methanol 93:7) und Ringspaltung mit HCl in Dioxan] in 100 ml DMF, kühlt auf -50°, gibt unter Rühren 1,35 g HOBt, 3,03 g N-Methylmorpholin und 1,64 g DAPECI-Hydrochlorid hinzu und rührt 24 Std. bei 20°. Die Lösung wird konzentriert und in verdünnte Na₂CO₃-Lösung getropft. Das erhaltene N-[2R-Benzyl-5S-BOC-Phe-βAla-amino-4S-hydroxy-6-phenyl-hexanoyl]-L-isoleucin-N-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl-methyl)-amid ("BOC-Phe-βAla-ABHP-Ile-AMPA") wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, F. 213°.

Analog erhält man durch Kondensation von BOC-Phe-βAla-OH:

mit H-isoABHP-Ile-AMPA:

BOC-Phe-βAla-isoABHP-Ile-AMPA, F. 218°;

mit H-isoABHP-Ile-Val-OMe:

BOC-Phe-βAla-isoABHP-Ile-Val-OMe, F. 206°;

mit H-ABHP-Leu-Phe-NH₂:

BOC-Phe-βAla-ABHP-Leu-Phe-NH₂, F. 223°;

mit H-isoABHP-Leu-Phe-NH₂:

BOC-Phe-βAla-isoABHP-Leu-Phe-NH₂, F. 201°;

mit H-ABHM-Ile-AMPA [erhältlich über BOC-Leucinal,

4-BOC-amino-6-methyl-1-phenyl-heptan-3-ol, 3-

BOC-4S-isobutyl-2,2-dimethyl-5S-(2-phenylethyl)-

oxazolidin, 3-(3-BOC-4S-isobutyl-2,2-dimethyl-5S-

oxazolidinyl)-propionsäure, deren Methylester, 2R-

Benzyl-3-(3-BOC-4S-isobutyl-2,2-dimethyl-5S-

oxazolidinyl)-propionsäure (Rf 0,28) und deren Ile-

AMPA-Derivat (Rf 0,35)];

BOC-Phe-βAla-ABHM-Ile-AMPA, F. 224°;

mit H-isoABHM-Ile-AMPA:

BOC-Phe-βAla-isoABHM-Ile-AMPA, F. 203°;

mit H-ACHM-Ile-AMPA [erhältlich über 2R-

Cyclohexylmethyl-3-(3-BOC-4S-isobutyl-2,2-

dimethyl-5S-oxazolidinyl)-propionsäure (Rf 0,28)];

BOC-Phe-βAla-ACHM-Ile-AMPA, F. 191°;

mit H-AHMP-Ile-AMPA [erhältlich über 3-(4S-

Benzyl-3-BOC-2,2-dimethyl-5S-oxazolidinyl)-2R-p-

methoxybenzyl-propionsäure (Rf 0,31) und deren

Ile-AMPA-Derivat (Rf 0,35)];

BOC-Phe-βAla-AHMP-Ile-AMPA, F. 226°;

mit H-ABHP-Leu-AMPA:

BOC-Phe-βAla-ABHP-Leu-AMPA, F. 223°;

mit H-ABHP-N-[1S-(5-tetrazolyl)-2S-methyl-

butyl]-amid:

BOC-Phe-βAla-ABHP-N-[1S-(5-tetrazolyl)-2S-methyl-butyl]-amid;

mit H-ABHP-Ile-N-(2-pyridyl-methyl)-amid:

BOC-Phe-βAla-ABHP-Ile-N-(2-pyridyl-methyl)-amid;

mit 5S-Amino-4S-hydroxy-2R-p-hydroxybenzyl-

6-phenyl-hexanoyl-Ile-AMPA:

5S-(BOC-Phe-βAla-amino)-4S-hydroxy-2R-p-

hydroxybenzyl-6-phenyl-hexanoyl-Ile-AMPA;

mit 5S-Amino-2R-p-chlorbenzyl-4S-hydroxy-6-

phenyl-hexanoyl-Ile-AMPA:

5S-(BOC-Phe-βAla-amino)-2R-p-chlorbenzyl-4S-

hydroxy-6-phenyl-hexanoyl-Ile-AMPA.

Beispiel 5

Analog Beispiel 4 erhält man aus Phenoxyessigsäure ("POA-OH") und H-Phe-βAla-ABHP-Ile-AMPA (erhältlich aus BOC-Phe-βAla-ABHP-Ile-AMPA durch Abspaltung der BOC-Gruppe) das POA-Phe-βAla-ABHP-Ile-AMPA.

Analog erhält man aus Chinolin-2-carbonsäure und H-βAla-ABHP-Ile-AMPA das Chinolin-2-carbonyl-βAla-ABHP-Ile-AMPA, F. 203°, Hydrochlorid, F. 186°.

Beispiel 6

Analog Beispiel 4 erhält man aus BOC-Phe-OH und H-βAla-ABHP-Ile-AMPA (erhältlich aus H-ABHP-Ile-AMPA und BOC-βAla-OH sowie nachfolgende Abspaltung der BOC-Gruppe) das BOC-Phe-βAla-ABHP-Ile-AMPA, F. 213°.

Analog erhält man mit 4-BOC-aminopiperidinocarbonyl-Phe OH das 4-BOC-aminopiperidinocarbonyl-Phe-βAla-ABHP-Ile-AMPA.

Beispiel 7

Analog Beispiel 4 erhält man aus BOC-Phe-βAla-ABHP-OH und H-Ile-AMPA das BOC-Phe-βAla-ABHP-Ile-AMPA, F. 213°.

Analog erhält man aus H-Ile-AMPA:

mit BOC-βAla-ABHP-OH:

BOC-βAla-ABHP-Ile-AMPA, F. 227°;

mit BOC-βAla-isoABHP-OH:

BOC-βAla-isoABHP-Ile-AMPA, F. 187°;

mit Acetyl-βAla-ABHP-OH:

Acetyl-βAla-ABHP-Ile-AMPA, F. 225°;

mit Acetyl-βAla-isoABHP-OH:

Acetyl-βAla-isoABHP-Ile-AMPA, F. 214°;

mit Propionyl-βAla-ABHP-OH:

Propionyl-βAla-ABHP-Ile-AMPA, F. 244°;

mit 4-Acetamidobutyryl-ABHP-OH:

4-Acetamidobutyryl-ABHP-Ile-AMPA;

mit CBZ-βAla-ABHP-OH:

CBZ-βAla-ABHP-Ile-AMPA, F. 189°;

mit Morpholinocarbonyl-βAla-ABHP-OH:

Morpholinocarbonyl-βAla-ABHP-Ile-AMPA;

mit 4-BOC-amino-piperidinocarbonyl-Phe- β Ala-ABHP-OH:
4-BOC-amino-piperidinocarbonyl-Phe- β Ala-ABHP-Ile-AMPA;

Beispiel 8

Analog Beispiel 4 erhält man aus BOC-Phe- β Ala-ABHP-Ile-OH und 4-Amino-5-aminomethyl-2-methyl-pyrimidin ("H-AMPA") das BOC-Phe- β Ala-ABHP-Ile-AMPA, F. 213°.

Analog erhält man:

mit 2-Amino-3-aminomethyl-5,6-dimethyl-pyrazin:

BOC-Phe- β Ala-ABHP-Ile-N-(2-amino-5,6-dimethyl-3-pyrazinyl-methyl)-amid;

mit 3-Aminomethyl-pyridin:

BOC-Phe- β Ala-ABHP-Ile-N-(3-pyridyl-methyl)-amid.

Analog erhält man aus Ac- β Ala-ABHP-OH:

mit 1S-(2-Amino-4-thiazolyl)-2S-methyl-butylamin:

Ac- β Ala-ABHP-N-[1S-(2-amino-4-thiazolyl)-2S-methyl-butyl]-amid;

mit 1S-(5-Tetrazolyl)-2S-methyl-butylamin:

Ac- β Ala-ABHP-N-[1S-(5-tetrazolyl)-2S-methyl-butyl]-amid.

Analog erhält man aus Ac- β Ala-ABHP-Ile-OH:

mit H-AMPA:

Ac- β Ala-ABHP-Ile-AMPA, F. 225°;

mit 2-Amino-3-aminomethyl-5,6-dimethyl-pyrazin:

Ac- β Ala-ABHP-Ile-N-(2-amino-5,6-dimethyl-3-pyrazinyl-methyl)-amid;

mit 3-Aminomethyl-pyridin:

Ac- β Ala-ABHP-Ile-N-(3-pyridyl-methyl)-amid.

Beispiel 9

Eine Lösung von 1 g BOC- β Ala-ABHP-Ile-AMPA in 20 ml 4 n HCl in Dioxan wird 30 Min. bei 20° gerührt und dann eingedampft. Man erhält H- β Ala-ABHP-Ile-AMPA als Dihydrochlorid, F. 168°.

Beispiel 10

Eine Lösung von 1 g BOC-Phe- β Ala-ABHP-Ile-AMPA in 20 ml Dichlormethan und 20 ml Trifluoressigsäure wird 1 Std. bei 20° gerührt und dann eingedampft. Man erhält H-Phe- β Ala-ABHP-Ile-AMPA als Trifluoracetat.

Analog erhält man aus der entsprechenden 4-BOC-amino-Verbindung das 4-Amino-piperidinocarbonyl-Phe- β Ala-ABHP-Ile-AMPA.

Beispiel 11

(a) Ein Gemisch von 1 g BOC-Phe- β Ala-isoABHP-Ile-Val-OMe, 50 ml Dioxan und 20 ml 2

n wässriger NaOH-Lösung wird 3 Std. bei 20° gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält BOC-Phe- β Ala-isoABHP-Ile-Val-OH.

(b) Die nach (a) erhaltene rohe Säure wird mit 25 ml DMF, 1 ml Isopropyljodid und 200 mg K₂CO₃ 24 Std. gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält BOC-Phe- β Ala-isoABHP-Ile-Val-isopropylester.

Beispiel 12

Analog Beispiel 1 erhält man durch Hydrogenolyse von CBZ- β Ala-ABHP-Ile-AMPA das H- β Ala-ABHP-Ile-AMPA.

Beispiel 13

(a) Man löst 617 mg H- β Ala-ABHP-Ile-AMPA in 25 ml THF. Unter Rühren wird eine Lösung von 117 mg Methansulfonylchlorid in 3 ml THF hinzutropft. Man rührt noch 3 Std. bei 20°, arbeitet wie üblich auf und erhält Methansulfonyl- β Ala-ABHP-Ile-AMPA.

(b) Analog erhält man mit Isopropylsulfonylchlorid das Isopropylsulfonyl- β Ala-ABHP-Ile-AMPA.

(c) Analog erhält man mit Acetylchlorid das Acetyl- β Ala-ABHP-Ile-AMPA, F. 225°.

Beispiel 14

(a) Analog Beispiel 3 erhält man aus BOC- β Ala-OH und 5S-Amino-2R-benzyl-4-oxo-6-phenylhexanoyl-Ile-OMe das 2R-Benzyl-5S-BOC- β Ala-amino-4-oxo-6-phenylhexanoyl-Ile-OMe.

(b) Eine Lösung von 1 g des vorstehenden Ketoesters in 25 ml Methanol wird an 0,1 g 10%ig. Pd-C bei 20° und 1 bar bis zum Ende der H₂-Aufnahme hydriert. Nach Filtrieren und Eindampfen erhält man ein Gemisch von 2R-Benzyl-5S-BOC- β Ala-amino-4R- und -4S-hydroxy-6-phenylhexanoyl-Ile-OMe, das an Kieselgel getrennt werden kann.

Beispiel 15

Eine Lösung von 609 mg des nach Beispiel 14 (a) erhaltenen Ketoesters und 1,43 g Na₂CO₃ · 10 H₂O in 5 ml Methanol und 5 ml Wasser wird mit 70 mg Hydroxylaminhydrochlorid versetzt und 14 Std. bei 20° gerührt. Das ausgefallene Oxim wird abfiltriert, getrocknet, in 10 ml Methanol gelöst und an 0,4 g Raney-Ni bei 20° und 5 bar hydriert. Man filtriert den Katalysator ab, dampft das Filtrat ein und trennt das erhaltene Gemisch von 4R- und 4S-Amino-2R-benzyl-5S-BOC-Phe- β Ala-amino-6-phenylhexanoyl-Ile-OMe an Kieselgel.

Beispiel 16

Analog Beispiel 4 erhält man durch Kondensation von H-ABHP-N-[1S-(2-amino-4-thiazolyl)-2S-methyl-butyl]-amid

mit BOC-Phe- β Ala-OH:

BOC-Phe- β Ala-ABHP-N-[1S-(2-amino-4-thiazolyl)-2S-methyl-butyl]-amid, F. 197°;

mit Ac- β Ala-OH:

Ac- β Ala-ABHP-N-[1S-(2-amino-4-thiazolyl)-2S-methyl-butyl]-amid, F. 191°.

Analog erhält man aus H-ABHM-N-[1S-(2-amino-4-thiazolyl)-2S-methyl-butyl]-amid

mit BOC-Phe- β Ala-OH:

BOC-Phe- β Ala-ABHM-N-[1S-(2-amino-4-thiazolyl)-2S-methyl-butyl]-amid, F. 190°;

mit Ac- β Ala-OH:

Ac- β Ala-ABHM-N-[1S-(2-amino-4-thiazolyl)-2S-methyl-butyl]-amid, F. 177°.

Analog erhält man aus H-ABHP-Ile-AMPA

mit 4-BOC-amino-buttersäure:

4-BOC-amino-butryl-ABHP-Ile-AMPA, F. 218°;

mit Benzoyl- β Ala-OH:

Benzoyl- β Ala-ABHP-Ile-AMPA, F. 222°;

mit 4-(BOC-Phe-amino)-buttersäure:

4-(BOC-Phe-amino)-butryl-ABHP-Ile-AMPA, F. 198°;

mit (2-BOC-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-3-carbonyl)- β Ala-OH:

(2-BOC-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-3-carbonyl)- β Ala-ABHP-Ile-AMPA, F. 176°.

Analog erhält man aus H-ABHM-Ile-AMPA

mit Ac- β Ala-OH:

Ac- β Ala-ABHM-Ile-AMPA, F. 250°;

mit CBZ- β Ala-OH:

CBZ- β Ala-ABHM-Ile-AMPA, F. 201°;

mit BOC- β Ala-OH:

BOC- β Ala-ABHM-Ile-AMPA, F. 229°.

Analog erhält man aus H-ABHP-Leu-AMPA

mit Ac- β Ala-OH:

Ac- β Ala-ABHP-Leu-AMPA, F. 164°;

mit CBZ- β Ala-OH:

CBZ- β Ala-ABHP-Leu-AMPA, F. 181°;

mit Benzoyl- β Ala-OH:

Benzoyl- β Ala-ABHP-Leu-AMPA, F. 195°.

Analog erhält man aus Ac- β Ala-OH und 5S-Amino-2R-p-chlorbenzyl-4S-hydroxy-6-phenylhexanoyl-Ile-AMPA das 5S-(Ac- β Ala-amino)-2R-p-chlorbenzyl-4S-hydroxy-6-phenylhexanoyl-Ile-AMPA, F. 176°.

Analog erhält man aus H-ABHP-N-[1S-(1,3-dithian-2-yl)-2S-methyl-butyl]-amid

mit Ac- β Ala-OH:

Ac- β Ala-ABHP-N-[1S-(1,3-dithian-2-yl)-2S-methyl-butyl]-amid, F. 187°;

mit BOC-Phe- β Ala-OH:

BOC-Phe- β Ala-ABHP-N-[1S-(1,3-dithian-2-yl)-2S-methyl-butyl]-amid, F. 193°.

Analog erhält man aus H-ABHP-Ile-N-(2-benzimidazolyl-methyl)-amid

mit Ac- β Ala-OH:

Ac- β Ala-ABHP-Ile-N-(2-benzimidazolyl-methyl)-amid, F. 227°;

mit BOC-Phe- β Ala-OH:

BOC-Phe- β Ala-ABHP-Ile-N-(2-benzimidazolyl-methyl)-amid, F. 225°.

Analog erhält man aus H- β Ala-ABHP-Ile-AMPA

mit Picolinsäure:

2-Pyridylcarbonyl- β Ala-ABHP-Ile-AMPA, F. 193°;

mit Nicotinsäure:

3-Pyridylcarbonyl- β Ala-ABHP-Ile-AMPA, F. 185°;

mit Chinolin-3-carbonsäure:

3-Chinolinylcarbonyl- β Ala-ABHP-Ile-AMPA, F. 187°.

Analog erhält man aus Ac- β Ala-OH und H-ABHP-Ile-N-(2-chinolinyl-methyl)-amid das Ac- β Ala-ABHP-Ile-N-(2-chinolinyl-methyl)-amid, F. 214°.

Beispiel 17

Analog Beispiel 9 erhält man aus den entsprechenden oben beschriebenen BOC-Verbindungen mit HCl in Dioxan:

H-Phe- β Ala-ABHM-Ile-AMPA, Dihydrochlorid, F. 164°.

H-Phe- β Ala-ABHP-N-[1S-(2-amino-4-thiazolyl)-2S-methyl-butyl]-amid, Dihydrochlorid, F. 176°.

(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-3-carbonyl)- β Ala-ABHP-Ile-AMPA, Dihydrochlorid, F. 203°.

H-Phe- β Ala-ABHP-Ile-AMPA, Dihydrochlorid, F. 224°.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen.

Beispiel A: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg BOC-Phe- β Ala-ABHP-Ile-AMPA, 4 kg Lactose, 1,2 kg Maisstärke, 200 g Talk und 100 g Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 100 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel B: Dragees

Analog Beispiel A werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Maisstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel C: Kapseln

500 g Ac- β Ala-ABHP-Ile-AMPA werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 500 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel D: Injektionsgläser

Ein Lösung von 100 g H- β Ala-ABHP-Ile-

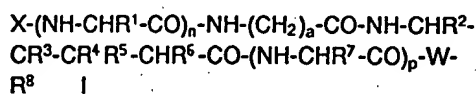
AMPA-dihydrochlorid in 4 l zweifach destilliertem Wasser wird mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert und in Injektionsgläser abgefüllt. Man lyophilisiert unter sterilen Bedingungen und verschließt steril. Jedes Injektionsglas enthält 100 mg Wirkstoff.

Beispiel E: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 50 g BOC- β Ala-ABHP-Ile-AMPA mit 10 g Sojalecithin und 140 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 250 mg Wirkstoff.

Patentansprüche

1. Aminosäurederivate der Formel I



worin

X

H, $\text{R}^9-\text{O}-\text{C}_m\text{H}_{2m}-\text{CO}-$, $\text{R}^9-\text{C}_m\text{H}_{2m}-\text{O}-\text{CO}-$, $\text{R}^9-\text{C}_m\text{H}_{2m}-\text{CO}-$, R^9-SO_2- , $\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{N}-\text{C}_m\text{H}_{2m}-\text{CO}-$, $\text{R}^{12}\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-\text{C}_m\text{H}_{2m}-\text{CO}-$, $\text{R}^{10}\text{OOC}-\text{C}_m\text{H}_{2m}-\text{CO}-$, $\text{R}^{10}\text{O}_3\text{S}-\text{C}_m\text{H}_{2m}-\text{CO}-$, $\text{R}^{10}-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r-\text{C}_m\text{H}_{2m}-\text{CO}-$, oder $\text{A}_3\text{N}^+-\text{C}_m\text{H}_{2m}-\text{CO}-\text{An}^-$,

W

O oder NH,

R^1 , R^2 , R^7 , R^8 und R^9

jeweils H, A, Ar, Ar-alkyl, Het, Het-alkyl, unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch A, AO und/oder Hal substituiertes Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Cycloalkyl-alkyl mit 4-11 C-Atomen, Bicycloalkyl oder Tricycloalkyl mit jeweils 7-14 C-Atomen, Bicycloalkylalkyl oder Tricycloalkylalkyl mit jeweils 8-18 C-Atomen,

R^3

(H, OH), (H, NH_2) oder =O,

R^4 , R^5 , R^{10} und R^{11}

jeweils H oder A,

R^6

Ar-alkyl oder Cycloalkylalkyl, mit 4-11 C-Atomen,

$\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{N}$

auch eine unsubstituierte oder eine durch A, OH, NH_2 , NHA, NA_2 , NHAc, $\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_x\text{H}_{2x}-\text{O}-\text{R}^9$, $\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_x\text{H}_{2x}-\text{R}^9$, Hydroxy-alkyl, COOH, COOA, CONH_2 , Amino-alkyl, HAN-alkyl, A_2N -alkyl, A_3N^+ -alkyl An^- , $\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, $\text{NH}-\text{CO}-\text{NHA}$, Guanidinyll oder Guanidinyllalkyl substituierte Pyrrolidino-,

Pipridino-, Morpholino- oder Piperazino-gruppe,

R^{12}

H, A, Ar-alkyl oder CN,

a

2 oder 3,

m und x

jeweils 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10,

n, p und r

0, 1, 2 oder 3,

Ar

unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch A, OA, Hal, CF_3 , OH, NO_2 , Hydroxy-alkyl, NH_2 , NHA, NA_2 , NHAc, $\text{NH}-\text{SO}_2-\text{A}$, SA, $\text{SO}-\text{A}$, SO_2-A , SO_2NH_2 , SO_2NHA , COOH, COOA, CONH_2 , CN, Amino-alkyl, HAN-alkyl, A_2N -alkyl, A_3N^+ -alkyl An^- und/oder Guanidinyllalkyl substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl, Het

einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest mit 1-4 N-, O- und/oder S-Atomen, der mit einem Benzolring kondensiert und/oder ein- oder mehrfach durch A, OA, Hal, CF_3 , OH, NO_2 , Carbonylsauerstoff, NH_2 , NHA, NA_2 , NHAc, $\text{NH}-\text{COOA}$, NHCOOAr , $\text{NHCOOCH}_2\text{Ar}$, $\text{NH}-\text{SO}_2-\text{A}$, SA, $\text{SO}-\text{A}$, SO_2-A , SO_2NH_2 , SO_2NHA , COOH, COOA, CONH_2 , CN, Ar, Ar-alkyl, Ar-alkenyl, Hydroxy-alkyl, Amino-alkyl, HAN-alkyl, A_2N -alkyl und/oder A_3N^+ -alkyl An^- substituiert sein kann und/oder dessen N- und/oder S-Heteroatome auch oxydiert sein können,

Hal

F, Cl, Br oder J,

Ac

$\text{A}-\text{CO}-$, $\text{Ar}-\text{CO}-$, $\text{Ar}-\text{alkyl}-\text{CO}-$ oder $\text{A}-\text{NH}-\text{CO}-$,

An^-

ein Anion, das auch fehlen kann, wenn stattdessen eine in der Verbindung der Formel I enthaltene Carboxygruppe in Form eines Carboxylatanions vorliegt,

-alkyl

eine Alkylengruppe mit 1-8 C-Atomen und A

Alkyl mit 1-8 C-Atomen bedeuten,

worin ferner an Stelle einer oder mehrerer $-\text{NH}-\text{CO}-$ Gruppen auch eine oder mehrere $-\text{NA}-\text{CO}-$ Gruppen stehen können,

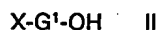
sowie deren Salze.

2.

- BOC-Phe- β Ala-ABHP-Ile-AMPA;
- BOC-Phe- β Ala-ABHM-Ile-AMPA;

- c) BOC-Phe- β Ala-ACHM-Ile-AMPA;
 d) BOC- β Ala-ABHP-Ile-AMPA;
 e) CH₃CO- β Ala-ABHP-Ile-AMPA.

3. Verfahren zur Herstellung eines Aminosäure-
 derivats der Formel I sowie von seinen Salzen,
 dadurch gekennzeichnet, daß man es aus ei-
 nem seiner funktionellen Derivate durch Be-
 handeln mit einem solvolysierenden oder hy-
 drogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt oder
 daß man eine Carbonsäure der Formel II



worin
 G¹

- (a) fehlt,
 (b) $-(\text{NH-CHR}^1\text{-CO})_n\text{-}$
 (c) $-(\text{NH-CHR}^1\text{-CO})_n\text{-NH-(CH}_2)_a\text{-}$
 CO- ,
 (d) $-(\text{NH-CHR}^1\text{-CO})_n\text{-NH-(CH}_2)_a\text{-}$
 $\text{CO-NH-CHR}^2\text{-CR}^3\text{-CR}^4\text{R}^5\text{-CHR}^6\text{-}$
 CO- ,
 (e) $-(\text{NH-CHR}^1\text{-CO})_n\text{-NH-(CH}_2)_a\text{-}$
 $\text{CO-NH-CHR}^2\text{-CR}^3\text{-CR}^4\text{R}^5\text{-CHR}^6\text{-}$
 $\text{CO-(NH-CHR}^7\text{-CO)}_p\text{-}$

bedeutet,

oder eines ihrer reaktionsfähigen Derivate mit
 einer Verbindung der Formel III



worin
 G²

- (a) $-(\text{NH-CHR}^1\text{-CO})_n\text{-NH-(CH}_2)_a\text{-}$
 $\text{CO-NH-CHR}^2\text{-CR}^3\text{-CR}^4\text{R}^5\text{-CHR}^6\text{-}$
 $\text{CO-(NH-CHR}^7\text{-CO)}_p\text{-}$
 (b) $-\text{NH-(CH}_2)_a\text{-CO-NH-CHR}^2\text{-CR}^3\text{-}$
 $\text{CR}^4\text{R}^5\text{-CHR}^6\text{-CO-(NH-CHR}^7\text{-CO)}_p\text{-}$
 P^-
 (c) $-\text{NH-CHR}^2\text{-CR}^3\text{-CR}^4\text{R}^5\text{-CHR}^6\text{-}$
 $\text{CO-(NH-CHR}^7\text{-CO)}_p\text{-}$
 (d) $-(\text{NH-CHR}^7\text{-CO)}_p\text{-}$ bedeutet
 (e) fehlt,

umsetzt,

und daß man gegebenenfalls in einer Verbin-
 dung der Formel I eine funktionell abgewandel-
 te Amino- und/oder Hydroxygruppe durch Be-
 handeln mit solvolysierenden oder hydrogeno-
 lysierenden Mitteln in Freiheit setzt und/oder
 eine freie Aminogruppe durch Behandeln mit
 einem acylierenden Mittel acyliert und/oder zur
 Herstellung einer Verbindung der Formel I, R⁴
 = (H, OH) oder (H, NH₂), ein Aminoketosäure-
 derivat der Formel I, R⁴ = O, reduziert oder
 reduktiv aminiert und/oder einen Ester der For-

mel I, worin R⁸ von H verschieden ist, verseift
 und/oder eine Säure der Formel I, worin R⁸ =
 H ist, verestert und/oder eine Verbindung der
 Formel I durch Behandeln mit einer Säure in
 eines ihrer Salze überführt.

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer
 Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß
 man eine Verbindung der Formel I und/oder
 eines ihres physiologisch unbedenklichen Sal-
 ze zusammen mit mindestens einem festen,
 flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfs-
 stoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet
 durch einen Gehalt an mindestens einer Ver-
 bindung der Formel I und/oder einem ihrer
 physiologisch unbedenklichen Salze.

6. Verwendung von Verbindungen der Formel I
 oder von deren physiologisch unbedenklichen
 Salzen zur Herstellung eines Arzneimittels.

7. Verwendung von Verbindungen der Formel I
 oder von deren physiologisch unbedenklichen
 Salzen bei der Bekämpfung der reninabhängi-
 gen Hypertension oder des Hyperaldosteronis-
 mus und/oder bei der Bekämpfung von durch
 Retroviren verursachte Erkrankungen.